



Nörofizyoloji

Dr. Hülya BİLGİN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Serebral hücresel olaylar ve serebral metabolizma, serebral kan akımı ve serebral kan volümü, beyin omurilik sıvısı dinamikleri ve bunlar ile ilişkili fizyolojik değişikliklerinin iyi bilinmesi travma ya da iskemi sonrası gelişen nörolojik problemlerin tedavisinin daha kolay ve daha başarılı olmasını sağlar. Burada nöron yapısı ve nöronal ileti, serebral metabolizma ve serebral dolaşım, beyin omurilik sıvısı dinamiği, beyin ödemi ve intrakraniyal basınç anlatılacaktır.

SUMMARY

NEUROPHYSIOLOGY

Better knowledge of cerebral cytologic metabolism, cerebral blood flow and volume, dynamics of cerebrospinal fluid and association among physiologic alterations leads easier and more successful treatment of neurologic problems after trauma and ischemia. In this review, structure of neuron and neuronal transmission, cerebral metabolism and cerebral circulation, dynamics of cerebrospinal fluid, brain edema and intracranial pressure are going to be discussed.

Nöronun Yapısı ve Nöronal İleti

Çok fazla sayıda ve karmaşık ilişkiler içinde olan hücrelerin oluşturduğu sinir sisteminin temel fonksiyonu; elektrik impulslarının iletilmesidir. Nöronlar bir hücre gövdesi ile dendrit ve akson denilen uzantılardan oluşur. Dendritleri aracılığı ile uyarıları alan nöron hücresinde akson boyunca aktarılan elektriksel ileti (aksiyon potansiyeli) diğer sinir hücresini uyarır (1).

Bütün hücrelerde membran boyunca içte negatif, dışta pozitif olmak üzere bir potansiyel fark bulunmaktadır. Bu potansiyel farklılık intrasellüler ve ekstrasellüler sıvının anyon ve katyonlarının farklılığından kaynaklanır.

Intrasellüler sıvıda sodyum (Na^+) konsantrasyonu potasyum (K^+) konsantrasyonundan 30-40 kat daha fazladır. İyonların hücre içi ve dışında eşit olmayan

dağılımı ile lipofilik membranlardan hidrofilik iyon geçişlerinin iyon kanalları ile kontrol edilmesi, dinlenim membran potansiyelinin oluşmasını sağlar. Dinlenim sırasında sinir hücresi membranının K^+ geçirgenliği, uyarı durumunda ise Na^+ geçirgenliği geçici olarak 600 kat artar. Bir akım veya eksitator nörotransmitter ile uyarılan sinirde membran potansiyeli (-70mV), eşik potansiyel değerine (-45mV) azalır ve voltaja duyarlı Na^+ kanalları açılır. Na^+ hücreye alındığı zaman aksonal membrandaki komşu bölge depolarize olarak uyarılır ve Na^+ kanallarının açılması sağlanır. Na^+ girişi ile membran potansiyeli pozitif ($+30\text{mV}$) olur ve aksiyon potansiyeli akson boyunca yayılmaya başlayarak en uç noktaya kadar iletilir ve bir diğer sinir hücresine aktarılır (1,2). Nöronlar arasındaki haberleşmenin sinaptik bağlantılarla sağlandığı uzun zamandır bilinmektedir. Sinapslar dendritlere yakın olan diğer nöronlardan salınan nörotransmitterlerin bağlanacağı reseptörleri içeren özelleşmiş yapılardır. Ancak günümüzde nöronlar arasındaki haberleşmenin sinaptik ileti ve sinaps dışı ileti olmak üzere iki şekilde olduğu gösterilmiştir (2-4). Sinaptik ileti elektriksel veya kimyasal yolla gerçekleşir. Elektriksel iletinin olduğu sinapslarda yarı presinaptik yarı da postsinaptik nörona olmak üzere bir çift yarım kanal yapısındaki "gap junction" kanalları vardır. İki hücrenin sitoplazması arasında ilişki devam eder ve iletim bunlarla sağlanır. Gap kanalları bu yolla elektriksel etkinliğin bir hücreden diğerine hızla yayılmasına ve çeşitli kimyasal habercilerin karşılıklı alışverişine izin verir. Presinaptik nöronda oluşan akımın bir kısmı bu kanallardan postsinaptik nörona akar. Bu akım postsinaptik nöron membranında pozitif yük sağlar, eğer depolarizasyon eşik değeri geçerse voltaj-kapılı iyon kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur.

Kimyasal iletinin gerçekleştiği sinapslarda ise ileti presinaptik nörondan nörotransmitter salınması ile başlatılır. Nörotransmitterler nöron boyunca ilerleyen ve aksiyon potansiyeli olarak bilinen elektriksel sinyalin kimyasal sinyale çevrilmiş halidir. Aksiyon potansiyeli presinaptik akson terminaline ulaştığı zaman aktif zondaki voltaj-kapılı Ca^{+2} kanallarının açılmasına ve nörotransmitter içeren veziküllerin sinaptik aralığa boşalmalarına neden olur. Daha sonra nörotransmitterler postsinaptik membrandaki spesifik reseptörlere bağlanırlar



ve bağlandıkları hücrelerde yeni bir aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bu ileti elektriksel iletideki gibi hızlı değil, gecikmeli iletidir. Ancak kimyasal iletide tek bir sinaptik vezikülün boşalması ile binlerce nörotransmitter açığa çıkar ve tek sinaptik vezikülün hareketi ile binlerce postsinaptik iyon kanalı açılabilir. Nörotransmitter sistemi içinde glutamat, asetilkolin, serotonin ve adenozin trifosfat, γ -Amino bütirik asit ve glisin, norepinefrin, dopamin, serotonin, substans P, histamin, adenozin ve opioidler bilinmektedir.

Kimyasal iletide rol oynayan sinaptik reseptörlerin görevleri; spesifik nörotransmitterleri tanımak ve hücre membran potansiyelini ya da biyokimyasal durumunu değiştirmek için gerekli olan efektör mekanizmaları aktif hale getirmektir.

Sinaps dışı iletide daha çok noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik akson sonlarında bulunan ve sinaptik bağlantı yapmayan varikozitler rol oynar. Sinaps dışı ileti varikozitlerden salınan sıvı ya da maddenin ekstrasellüler sıvıyı haber kanalı olarak kullanması ve yayılması, yayılan maddelerin sinaps dışı yüksek afiniteli taşıyıcılar ile uzaklara taşınması ve yine yüksek afiniteli reseptörlere bağlanması ile olur.

Serebral Metabolizma

Sinir hücresinin tekrar dinlenme potansiyeline dönmesi için hücre membranındaki protein yapısında Na^+ ve K^+ kanallarından hücre içindeki Na^+ 'un dışarı, hücre dışındaki K^+ 'un içeri alınması gerekir. Bu ise Na-K ATP'az pompalarının çalışması ile olur. Na-K ATP'az ve benzeri iyon pompalarının çalışması enerji gerektiren olaylardır (1).

Normal koşullarda beyindeki metabolik yakıt glukozdur. Ancak sadece açlık durumunda yakıt olarak glukoz yerine keton cisimleri kullanılır. Beynin günlük glukoz ihtiyacı yaklaşık 120 gr kadardır. Günlük toplam enerji tüketiminin %15'ini oluşturur. Glukozun yakıt olarak kullanılabilmesi ya da glukozun oksidasyonu için oksijene ihtiyaç vardır. Vücuttaki toplam oksijen tüketiminin %20'si beyinde gerçekleşir ve bunun da %60'ı nöronal elektriksel aktivite için ATP sentezinde kullanılır. Beyinde glikojen depolanmadığı için ne oksijensiz ne de glukozsuz kalmaya dayanıklıdır. İhtiyaç ile sağlanan enerji arasında uyumsuzluk ya da enerji sağlanmasında bir sorun olursa nörotransmitter sentezi ve sinaptik aralığa salınımında sorun gelişeceği için aksonal ileti sürdürülemez, hücre membranındaki pompalar çalışamaz, permeabilite bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir(1,5,6).

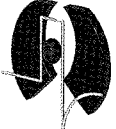
Nöronal fonksiyonlar glukozun oksidatif metabolizması ile sağlanan ATP üretimine bağlıdır. Bu nedenle enerji depolarının azalması ya da yokluğu ve metabolik hızın arttığı durumlarda oksijen azlığına çok duyarlıdır. Serebral

metabolizma bazal ve aktivasyon metabolizması olarak ikiye ayrılır. Bazal metabolizma temel hücresel fonksiyonlar, protein ve nörotransmitter sentezi ve esas olarak transmembran iyon gradiyentinin sağlanmasından sorumludur. Aktivasyon metabolizması ise nöronal aktivite ve sinaptik ileti için gereklidir. Beynin farklı bölgelerindeki metabolik oranlar da farklıdır; örgri cevherde beyaz cevherden 4 kez daha fazladır. Serebral metabolizma ile ilişkili olarak serebral kan akımı (SKA) arasındaki uyum fizyolojik koşullar ve genel anestezi altında bile korunur. Metabolik ihtiyaçtaki artışlar lokal SKA artırılarak hemen karşılanır. El hareketi sırasında konturlateral motor alanlarda rejyonal kan akımı artışı ve görsel stimulasyon sırasında da posterior serebral arter kan akımında artış görülür. Serebral metabolik oksijen tüketim hızı (SMO_2H) da bölgesel farklılıklar gösterir, kortikal bölgelerde daha fazladır. SMO_2H normalde 3,5-5,5 mL/100gr/dk'dır, ama çocuklarda (5,2 mL/100gr/dk) daha yüksektir.

Serebral metabolizma ısının düşmesi ile azalır. Her 1°C ısı azalması SMO_2H 'yi %7 oranında azaltır. Hipotermi hem elektrofizyolojik hem de hücre bütünlüğü ve fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gerekli olan enerji ihtiyacını azaltır. Isı ile metabolik hız arasındaki ilişki, başka bir deyişle metabolik ısı Q_{10} denilen sabite ile tanımlanır. Metabolik ısı (Q_{10}); verilen ısıda (T) SMO_2H 'nin verilen ısının 10°C altındaki ($T-10^\circ\text{C}$) SMO_2H 'ye oranı olarak verilir. Serebral metabolik ısı (Q_{10}); $37-27^\circ\text{C}$ arasında 2,0 ve 3,0 arasındadır (7). 27°C altında ise 4,5'a çıkar. $37-27^\circ\text{C}$ arasında metabolik ısı artışındaki asıl etkinin biyokimyasal olayların yavaşlamasından kaynaklandığı düşünülürken 27°C altındaki metabolik ısı artışı daha çok hücresel fonksiyonların azalmasından kaynaklanır. Metabolizma ile ilişkili olarak SKA artarken ısının azalması SKA'nın azalmasına yol açar. Bu etki serebral ve serebellar kortekste çok belirgindir. Q_{10} 'nun klinik önemi hipoterminin beyin korunmasında kullanılmasından kaynaklanır (7-10). Normotermide beyin tam iskemiye dayanma süresi 5 dk iken, 27°C 'de Q_{10} 2 olunca bu süre 10 dk olur (11).

Serebral Dolaşım

Beynin arterial dolaşımı primer olarak anterior ve posterior dolaşimlardan oluşur (2). Anterior dolaşım bir çift karotid arter, posterior dolaşım ise verterobaziller arter ve onların dallarından oluşur. İskemi sırasında SKA kompanse etmek için kollateral arterial dolaşım da bulunmaktadır. Willis poligonu damarsal bir halka oluşturup hipofizin etrafında subaraknoid boşlukta yer alır ve kollateral dolaşımın temelini oluşturur. Anterior komminikan arter karotid dolaşımı bağlar, posterior komminikan arterler ise karotid ve vertebral dolaşımı birbirine bağlar. Eğer arterial akımın yanısıra Willis poligonundaki akım da yetersiz ise ek kollateral



dolaşımlar gerekir. Ek kollateral dolaşım ise leptomeningeal kollateraller (ör; ön ve orta serebral arterler arasındaki yüzeyel birleşmeler), internal ve eksternal karotid arter arasındaki kollateraller (fasiyal arterler ile oftalmik arter arasındaki) ve daha az da meningeal kollaterallerden oluşur.

Beynin venöz drenajı da oldukça komplekstir. İntraserebral venler ince duvarlı ve kapaksızdır. Bu venler kemik yapı ile ilişkileri nedeniyle kompliansı ve kollapsı olmayan kalın duvarlı venöz sinüslerde sonlanır. Venöz kan akımının sürdürülebilmesi için serebral venlerdeki basıncın intrakraniyal basıncın (İKB) arttığı durumlarda bile beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncından biraz yüksek olması gerekir. Bu nedenle dural sinüsler ve internal juguler venlerdeki venöz basınç serebral venlerdeki basınçtan çok daha azdır. Bu fark serebral venlerin dural sinüslere girdiği noktada venöz konstrüksiyon ve rezistansın artması ile oluşur. Bu nedenle İKB'nin arttığı durumlarda serebral perfüzyon basıncı (SPB) ortalama arteriyel basınç (OAB) ile İKB arasındaki farka eşittir. Juguler bulb kan örneği normal koşullarda 2/3 ipsilateral, 1/3 kontrateral hemisferden gelen kan içerir. Bu kana %5'ten daha az oranda da ekstraserebral venlerden kan karışır (12). Venöz drenaj belirgin olarak tek taraflıdır ve bu da anjiogramlarda görülür.

Serebral Kan Akımı ve Otoregülasyon

Beyin normal vücut ağırlığındaki bir erişkinde vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmasına karşın dinlenme sırasındaki kalp debisinin %15'ini alır. Bu da SMO_2H 'nin ne kadar yüksek olduğunu gösterir. SKA ile SMO_2H arasındaki ilişki Fick eşitliği ile açıklanır. $SHO_2H = Arteriyel-juguler O_2$ içeriği farkı $(FajO_2) \times SKA$.

Uyanık bir bireyde SKA 50 mL/100 gr/dk'dır ve SKA ile serebral metabolizma arasında bir uyum vardır. Nöronları içeren gri cevherde SKA (80 mL/100 gr/dk) ve SMO_2H beyaz cevherden (20 mL/100 gr/dk) çok daha fazladır. SKA 20 mL/100 gr/dk olduğu zaman kandan oksijen ekstraksiyonu artırılarak oksijen gereksinimi karşılanır ancak bu değer altına düştüğü zaman iskemi, 10 mL/100 gr/dk olduğu zaman ise nöron ölümü gerçekleşir (1,2,12).

Otoregülasyon; akım-metabolizma artışından bağımsız olarak perfüzyon basıncındaki değişikliklere karşı hemodinamik yanıt olarak kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik adaptasyon mekanizmasıdır. Serebral dolaşım başlıca metabolik ve kimyasal uyarılar, perfüzyon basıncı ve nöral uyarılar ile düzenlenir.

Rejyonel akım-metabolizma ilişkisi çok küçük damarlarda lokal dilatasyona neden olan metabolitlerin oluşumuna bağlıdır. Metabolik otoregülasyon adı da verilen bu düzenlemede SKA'nı arttıran lokal metabolik faktörler

H^+ , K^+ , CO_2 , adenosin, glikolitik ara maddeler, fosfolipid metabolitleri ve nitrik oksit (NO) gibi endotel ile ilişkili faktörlerdir (13-17).

Kimyasal uyarılar arteriyel kan gazları, dolaşımdaki vazoaktif maddeler, BOS içindeki gazlar ve nörotransmitterlerdir. Karbondioksit serebral vasküler rezistansı (SVR) belirleyen güçlü bir vazodilatördür (1,2,12). Kan beyin bariyeri (KBB)'ni hızlı geçtiği için ekstrasellüler pH'yı etkileyerek arteriyoller rezistansı düzenler. KBB sağlam iken sistemik pH değişiklikleri serebral arteriyoller direnci etkilemez fakat, laktik asidoza sekonder H^+ iyonlarının BOS veya ekstrasellüler sıvıya geçişi ile SVR azalır. BOS'ta karbondioksit difüzyonuna bağlı olarak gelişen pH değişikliklerinin tamponlanması aktif HCO_3^- değişimi ile olur. Bu değişim genelde 6-10 saat gibi bir sürede gerçekleşir ve bireyler arasında çok farklılık gösterir. Kronik hipokapneik veya hiperkapneik hastalarda parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının ($PaCO_2$) ani olarak düzeltilmesi rölatif hiperperfüzyon veya hipoperfüzyonla sonuçlanır.

Normotansif durumlarda 20-80 mmHg arasında SKA'nın $PaCO_2$ 'ye cevabı lineerdir. $PaCO_2$ 'de iki kat artış kan akımında iki kat artışa, yarıya düşme ise yarı yarıya azalmaya yol açar. $PaCO_2$ düzeyindeki değişikliğe bağlı olarak SKA'nda oluşan değişimin yüzdesi SKA ölçüm metoduna bağlıdır. Kişisel farklılıklar olsa da CO_2 'de her 1 mmHg değişiklik SKA'nı % 3-5 arasında değiştirir. SKA'nda CO_2 bağlı olarak gelişen cevap kan basıncı otoregülasyonunda olduğu gibi aşırı hiperkapnide maksimum vazodilatasyon, aşırı hipokapnide ise maksimum vazokonstrüksiyon ile sınırlıdır (25). Hipokapni ayrıca hücrel metabolizmayı kötü yönde etkileyerek oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır. Aşırı hipokapni ($PCO_2 < 25$ mmHg) anaerobik metabolizma ve laktat oluşumu ile sonuçlandığından önlenmelidir.

Arteriyoller tonus OAB ile belirlenir ve SKA üzerine $PaCO_2$ 'nin etkisini düzenler. Orta dereceli hipotansiyon $PaCO_2$ değişikliklerine karşı serebral dolaşımın yanıt verebilme kapasitesini azaltırken, ciddi hipotansiyon bu mekanizmayı ortadan kaldırır. Buna karşılık $PaCO_2$ basınç otoregülasyonunu etkiler, hipokapni otoregülasyon platosunu genişletirken hiperkapni bu platoyu daraltır (18).

Fizyolojik sınırlarda parsiyel arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) SKA üzerine etkisi yoktur. PaO_2 50 mmHg olduğu zaman SKA artmaya başlar, PaO_2 30 mmHg olduğu zaman ise ikiye katlanır. 1 atm. basınçtaki hiperoksi SKA'yı %10-15 oranında azaltırken hiperbarik oksijenasyon ile bu azalma çok daha belirgindir. Ciddi hipoksemide ($PaO_2 < 50$ mmHg) ise SKA önemli oranda artar (19).

Perfüzyon basıncındaki değişikliklere vasküler düz kasın



miyojenik cevabı (Bayliss etkisi) başlıca iki mekanizmadan oluşur; biri ortalama basınca duyarlı, diğeri pulsatil basınca duyarlı mekanizmalardır (20). Vücutta her organ sistemi kan dolaşımını kan basıncına göre adapte eder. Santral sinir sistemi OAB 50-150 mmHg arasında iken, damarlarının daralması ve genişlemesiyle normal kan akımını sürdürür. OAB 50 mmHg'nın altına düşerse, kan akımı pasif olarak basınca bağlı hale gelir ve arteriyel sistemde dilatasyon oluşur. OAB 150 mmHg üzerinde ise; kan akımı artar ve artan intraarteriyel basınç küçük arterlere, kapillere dağılır. Yapısı bozulmuş bölgelerde ise bu artmış basınç düzeltilemez, serebrovasküler volüm artar ve KBB bozulur. Eğer sistolik basınç 150 mmHg'nın üzerinde kalırsa serebral ödem ve/veya kanamalar oluşabilir (18,21). Bunların yanı sıra basınçtan bağımsız olarak akım da vasküler rezistansı etkiler. SVR regülasyonunda esas olarak küçük arterler ve arterioller etkilidir. Ohm's kanunu serebral dolaşımı tanımlayan bir eşitliktir. $SKA = SPB / SVR$ ve $SPB = \text{Ortalama arteriyel basınç (OAB) - Santral venöz basınç (SVB) veya İKB}$ olarak hesaplanır. Normal bireylerde SPB 50-150 mmHg arasında iken SKA sabittir. Otopregülasyonun alt sınırı hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek olabilir, hatta normal bireylerde bile alt sınır 60-70 mmHg civarında olabilir.

Arteriyolar vazodilatasyona bağlı olarak SKA'nın artması serebral kan volümünü de artırır. SKA sabit iken SPB'deki artma serebral kan volümünü azaltır ve SKA'yı sürdürürebilmek için SVR artar. Serebral kan volümünün fizyolojisi SKA'ninkinden daha az anlaşılmıştır. Ve venöz sistemin otopregülasyondaki görevi de tam olarak açık değildir. Ancak bazı araştırmacılar venöz sistemin arteriyel akımla gelen kanın geçici olarak depolandığı yer olduğunu düşünmektedirler (22). Serebral kan volümününün çoğunluğu venöz sistemde bulunduğu için çaplarındaki ufak bir değişiklik kan volümünü önemli oranda etkileyebilir. Basınç otopregülasyonu tümör, subaraknoid kanama, inme ve kafa travmalarında bozulabilir. Bu bozukluk doku asidozu, hücre dışı sıvıda K^+ artışı ya da nöral iletide bozukluğa yol açabilir.

Nörojenik faktörler de SKA'yı etkiler. Serebral damarlar; anterior serebral dolaşımında posterior serebral dolaşıma göre daha yoğun olmak üzere hem sempatik hem de parasempatik innervasyon sahiptir. Aynı zamanda noradrenerjik nonkolinerjik innervasyon da vardır. Noradrenalin, asetilkolin, nöropeptid Y, vazoaktif intestinal peptid, kalsitonin gen ilişkili peptid ve substans P nörotransmitter olarak rol oynayan peptid ve aminlerden bazılarıdır (19,23). Bunların vazoaktif komponentler olarak serebral vasküler tonusu etkiledikleri bildirilmiştir. Serebral arterlerde asetilkoline endotel ile ilişkili yanıt olarak salınan NO bazal arteriyel tonusu etkiler, nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirlerin uyarılması

sonucu da vazojenik dilatasyon oluşur.

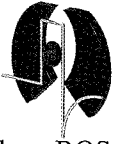
SVR'ı belirleyen diğere önemli bir etken de kanın vizkozitesidir, hematokrit de kanın vizkozitesini belirler. İzovolemik hemodilüsyonun etkilerinin incelendiği bir çalışmada ve akut strok gelişen bir hastada kolloidler ile yapılan normovolemik hemodilüsyonun kan viskozitesini azaltarak perfüzyonu az olan beyin alanında (özellikle iskemik penumbra) kan akımını düzeltebileceği gösterilmiştir (24,25). Deneysel fokal iskemi modelinde de normovolemik hemodilüsyonun SKA'nı iyileştirdiği ve infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (26,27). Bouma ve ark (28) vizkozite serebral otopregülasyonu doğrudan etkilediği için bunu vizkozite otopregülasyonu olarak tanımlamışlardır.

Serebral Kan Akımına İlaç Etkileri

İntravenöz ajanlar SMO_2H ve sonuçta akım-metabolizma ilişkisi nedeniyle SKA'nı azaltırlar. Tiyopental izoelektrik EEG oluşturduğu zaman SMO_2H 'yi % 55-60 oranında azaltmıştır ve daha fazla bir azalma oluşturmaz (29). Etomidat da SMO_2H ve SKA'nı %30-50 oranında azaltır (30). SKA'daki azalma SMO_2H 'deki azalmadan önce ortaya çıkar ve bu etkinin direk vazokonstriksiyonun bir komponenti olduğu düşünülür. Tiyopental ile olduğu gibi EEG'de sessizlik olduktan sonra SMO_2H ve SKA'da daha fazla bir düşme olmaz. Doza bağlı olarak propofol de SKA ve SMO_2H 'yi azaltır ve izole serebral damarlarda barbitüratlarla olduğu gibi vazodilatasyon yapar (31,32). Ketamin SKA ve SMO_2H 'yi artırır (33,34). Bu etki direk metabolik stimulan etkinin, direk vazodilatör etkinin ve belki de kolinerjik bir etkinin (ketamine bağlı SKA artışı skopolamin ile önlenbilir) sonucudur. Ketamin 3 mg/kg dozda SMO_2H 'de belirgin değişiklik olmadan SKA'nı %60 artırır. Midazolam SKA ve SMO_2H 'yi yaklaşık %30 oranında azaltır ve bu etkiler flumazenil ile ortadan kaldırılır (35). Opioidlerin SKA ve SMO_2H 'ye etkisi önceden uygulanan anestezi rejimine bağlıdır, anestezi almamış insan ve hayvanlarda 1 mg/kg morfin veya 4,4 µg/kg fentanilin SKA ve SMO_2H üzerine etkisi yoktur. Eğer önceden nitroz oksid ile anestezi almış ise opioidler SKA ve SMO_2H 'yi azaltır (36). Çok yüksek dozlarda sentetik opioidler nöbet oluşturarak SKA ve SMO_2H 'de artış yapabilirler (37,38).

Serebrospinal Sıvı Dinamiği

BOS üretimi koroid pleksustan ventriküllerin epandimal sonlanmalarından ve ekstrakoroidal olarak da serebral kapillerlerin endotelinden olmaktadır. KBB nedeniyle serebral kapiller düzeyde BOS ve ekstrasellüler sıvı arasında çok az bir değişim olmaktadır. KBB kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlardan oluşmaktadır ve bu yapı 20 Å dan büyük moleküllerin geçişine izin vermez. Ayrıca beyindeki kapiller dolaşım da koroid



pleksus ve bazı özel bölgeler dışında kalan yerlerde astrositlerin uzantıları ile çevrelenmiştir.

İzotonik yapıda olan BOS içerik olarak incelendiği zaman özellikle sodyum (Na^+), klor (Cl^-), magnezyum (Mg^{+2}) konsantrasyonunun yüksek, glukoz, protein, aminoasit, ürik asit, potasyum (K^+), bikarbonat ve fosfat konsantrasyonunun plazmaya göre daha düşük olduğu bulunmuştur. BOS protein konsantrasyonu belirgin olarak düşük olup, pH'sı 7,3 ve PCO_2 basıncı 50 mmHg dolayındadır.

BOS oluşumunda aktif sekresyon rol oynar. BOS içeriğindeki bölgesel farklılıklar (ör; intraserebral BOS'a göre lomber bölgedeki BOS'ta protein içeriği daha yüksek, K^+ içeriği daha düşüktür) koroid pleksus dışındaki bazı bölgelerin eriyiklerin transferinde rol oynadığı ve bu bölgelerde BOS içeriğinin farklılığı hipotezini desteklemektedir (BOS içine ve dışına kalsiyum (Ca^{+2}) hareketi konsantrasyondan bağımsız bir transport mekanizması ile gerçekleşir). BOS oluşum hızı 0,35-0,40 mL/dk'dır (500-600 mL/gün) ve toplam BOS hacmi günde 3 - 4 kez yinelenmektedir. Koroid pleksus BOS'un %40-70'ini oluştururken epandim ve pia %30-60'nı oluşturur.

Koroid pleksustaki kapillerlerin endoteli pencereci olup sıkı bağlardan yoksundur. Bu nedenle kapiller dolaşımdan süzülen kan proteinden zengin bir sıvı oluşturur, koroid pleksus stromasında oluşan bu sıvı vücudun herhangi bir yerindeki interstisyel sıvı ile benzerdir. Koroid pleksus interstisyumu, makroskopik BOS alanlarından epitelyal hücrelerle ayrılır. Bu epitelyal hücreler pasif eriyik değişimini sınırlandıran ve apikal sıkı bağları bulduran hücrelerdir. Na^+ önce interstisyel sıvıdan epitelyal hücreye buradan da BOS'a geçer. Bu mekanizma difüzyon ile ya da ATP bağımlı membran pompaları ile oluşur. Su ise ozmotik gradiente göre hem epitelyal hücrelere hem de BOS içine ve dışına geçer. Cl^- da Na^+ ile beraber taşınarak pasif olarak BOS'a geçer. Bu mekanizma bikarbonat içinde geçerlidir ve bu işlem elektrokimyasal gradiente bağlıdır. Su, Ca^{+2} ve Mg^{+2} epitelyal sıkı bağlantıların sızdırması ile BOS'a ulaşır. Ekstrakoroidal BOS oluşumu %60 oranında glukozun oksidatif metabolizması sonucu oluşan su ve %40 oranında serebral kapillerlerden ultrafiltrasyon ile oluşur.

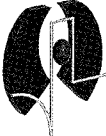
Kan glukozu 270 mg/dL düzeyinin altında iken BOS glukoz konsantrasyonu kan glukozunun %60'ı kadardır. Normal kan glukoz düzeylerinde BOS'a glukoz geçişi belirgin olmayıp bu geçiş kolaylaştırılmış difüzyon ile olmaktadır. Glukozun BOS'tan kana alınması ise difüzyon ve periventriküler doku metabolizması gibi birkaç mekanizma ile gerçekleşir (39).

Proteinlerin KBB'ni geçememesinden dolayı BOS içindeki protein konsantrasyonu serum protein düzeylerinin ancak %0.5'i kadardır. BOS proteininin %60'ı koroid pleksuslardan BOS'a girer. Koroid pleksus bölgesindeki epitelyal apikal zayıf bağlar diğer serebrovasküler bölgelerdeki bağlara nazaran protein geçişine daha az dirençlidirler. Ayrıca bu mekanizmaya ek olarak koroid pleksus endotelinde olan veziküler transportun da bu geçişte rol oynadığı düşünülmektedir. SPB azalırsa BOS yapımında da azalma olur. SPB'deki azalma özellikle arterial hipotansiyon ve İKB artışı ile birlikteyse BOS yapımındaki azalma daha belirgindir. Eğer SPB 70 mmHg'nın üzerinde ise ve İKB 20 mmHg'ya kadar çıksa bile BOS üretiminde herhangi bir azalma olmaz. Arterial hipotansiyona bağlı BOS yapımındaki azalma ise hem İKB artışından daha önemli bir faktör olan koroid pleksus kan akımının azalmasına ve hem de koroid pleksustaki vasküler yapılarda hidrostatik basıncın azalmasına bağlıdır.

Normal durumda BOS yapıldığı kadar absorbe edilirken, yüksek basınç durumunda daha hızlı absorbe edilir. BOS akımını belirleyen faktörler; oluşum bölgesindeki hidrostatik basınç (15 cmH_2O), akımı 4.ventriküle ve foramenine doğru yönlendiren epandimal hücrelerdeki silialar, respiratuar ve vasküler pulsasyonlardır. BOS reabsorpsiyonu araknoid villuslar ve komşu venöz sinüslerin duvarından subaraknoid bölgeye uzanan arakonid hücre uzantıları ile olur. Reabsorpsiyon intrakraniyal olarak %85-90 superior sagittal sinüs ve venöz lakünalar ile olurken %10-15 ise dorsal köklerdeki spinal dural sinüzoidler ile gerçekleşir. Villus endoteli venöz kana BOS ve iyon geçişini sınırlayan bir bariyer gibi davranır. Subaraknoid villuslardaki akım transvillus hidrostatik basınç gradientine bağlıdır (6 cmH_2O). Bu basınç ise BOS basıncından (15 cmH_2O) venöz sinüs basıncı (9 cmH_2O) çıkarılınca bulunur (1,2,40).

Serebrospinal Sıvı Dinamiğine Farmakolojik Etkiler

Diüretikler genelde BOS oluşumunu azaltır. Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetaloamid Na^+ 'un hidrojen iyonları ile değişimini azaltarak etki eder (41,42). Ayrıca bikarbonat üzerinden etki edip iyon transferini değiştirir ve koroid pleksusu kasarak kan akımını ve BOS oluşumunu azaltır (41). Furosemid Cl^- ve Na^+ transportunu azaltarak üretimi azaltır (42). Mannitol hem koroid pleksustan üretimi hem de beyin dokusundan BOS üretilecek bölgeye ekstrasellüler sıvı akımını azaltarak etki eder (43). Kortikosteroidler hem oluşum hızını hem de absorpsiyon direncini değiştirerek etki ederler. Menejit ve psödötümör serebri gibi absorpsiyon direncinin arttığı durumlarda metilprednizolon ve prednizon absorpsiyon direncini normal değerlere düşürürler. Deksametazon koroid pleksus epitelyal



hücreesindeki Na-K-ATPaz pompasını inhibe ederek BOS oluşumu %50 oranında azaltır (44).

Serebral Ödem

Serebral ödem genelde beyin dokusu hacmi ve İKB artışı ile beraber olan beyin intrasellüler sıvı ve/veya ekstrasellüler sıvı hacmi artışı olarak tanımlanır. Birçok tip ödem serebral ödeme neden olur (vazojenik, iskemik, ozmotik, hidrosefalik-interstisyel, sitotoksik, metabolik depo hastalıklarına bağlı ödem veya SKV artışına bağlı ödem) (2,45,46).

En sık KBB geçirgenliğinin artışına bağlı olarak beyindeki ekstrasellüler sıvı volümündeki artımla (%50 oranında artabilir) karakterize vazojenik tipte serebral ödem görülür (45). Tümör, enfeksiyon, inflamasyon veya travmatik hasar gibi KBB fonksiyonunun bozulduğu durumlarda sistemik basınç nedeniyle proteinden zengin sıvı damar dışına çıkar ve başlıca beyaz cevherde birikir. Hücreler arasındaki sıkı bağların açılması, pinositozun artması ve hücre bütünlüğünün bozulması ile KBB disfonksiyonu gelişirken hücre yapısı normal olarak izlenebilir (2).

İskemik ödem; SKA'nın uzun süre azalması ve nöronların iskemik eşik altında kalması sonucu enerji oluşturacak ham madde eksikliğine bağlı gelişir. Bu durumda Na-K-ATP'az pompası fonksiyonunu yitirir ve intrasellüler alana Na⁺, Cl⁻ ve H₂O geçişi olur. Vazojenik ödemin aksine iskemik ödem gri cevherde daha belirgindir (46). Hidrosefalik ödem diğer dokulardaki lenfatik ödeme benzer, doku proksimalindeki obstrüksiyon ESS yatağında sıvı birikmesine neden olur. Akut hidrosefalide bu olaylar periventriküler dokuda oluşur, bu durumdan daha çok astrositler sorumludur, hücre şişmesi ve ölümü ile oluşur.

Intrakranial Basınç

Intrakranial alan üç ana komponentten oluşur; %80-85 beyin dokusu, %7-10 BOS ve %5-8 serebral kan volümüdür. Genişleyemeyen intrakranial alan içindeki yapıların oluşturduğu toplam basınç İKB'tır. Monro-Kellie hipotezine göre bu hacimlerin herhangi birindeki artış diğerinin azalması ile sonuçlanırsa İKB normal düzeyde tutulur. Beyin dokusu volümü başlıca intrasellüler ve ekstrasellüler sıvıdan oluşur, BOS volümü üretim ve emilim oranı ile belirlenir, serebral kan volümü ise arteriyel ve venöz kan volümlerinin toplamıdır. Tümör veya hematoma gibi intrakranial kitle varlığında ya kitlenin volüm etkisi ve/veya kitlenin pozisyonu (BOS akımının engellenmesi gibi) ile ilişkili olarak İKB artabilir. Serebral veya intrakranial elastans İKB'deki değişikliğin (ΔP) intrakranial volümdeki (ΔV) değişikliğe bölünmesi ile bulunurken intrakranial komplians bu oranın tersidir ($\Delta V/\Delta P$). Basınç-volüm cevabı 1 saniyeden fazla sürede 1 mL BOS alımı veya injeksiyonu ile olan değişikliktir. Normal basınç-volüm cevabı 2 mmHg/mL'den azdır.

Basınç-volüm cevabı 5 mmHg/mL ve daha fazla olduğunda intrakranial kompliansın azaldığını gösterir. Duyarlı bir test olmasına rağmen intrakranial hipertansiyonlu hastaların sonucu hakkında iyi fikir vermez.

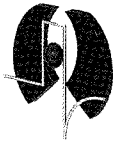
Anestezikler İKB'yi BOS yapımı ve reabsorpsiyonunu etkileyerek değiştirirler, ancak bu etki serebral kan volümü üzerine etkileri düşünüldüğünde çok azdır (47-50). Serebral kan volümündeki değişiklik esas olarak anesteziklerin oluşturduğu vazodilatasyonun derecesi ile ilişkilidir ve bu da SKA'nın artması ile sonuçlanır. Eğer otoregulasyon bozulmuşsa serebral kan volümü; PaCO₂ ve ortalama kan basıncındaki değişikliklerden de etkilenir. Hasta pozisyonu, SVB ve intratorasik basınç artışı, PEEP ve öksürme de İKB'yi etkiler (51,52). SVB'deki akut değişiklikler venlerin toraks girişindeki venöz kapaklar ile azaltılır.

Barbitüratlar SKA ve serebral kan volümünü azaltarak sonuçta İKB'yi azaltırlar (53). Etomidat SPB'ni azaltmadan İKB'yi azaltır (30). Propofol İKB'yi etkilemez ya da azaltırken veya OAB'yi azaltarak SPB'ni azaltır (31,32,54). Ketamin İKB'de belirgin artış yapar (33,34). Benzodiazepinler ise İKB'yi azaltır veya etkilemez ve bu etki flumazenil ile geri döndürülebilir (55). Opioidler İKB'yi etkilemezler veya küçük artış oluştursalar da intrakranial kompliansı azalmış olgularda OAB'deki azalmaya cevap olarak gelişen vazodilatasyon ile İKB'yi arttırabilirler (38,56). Mekanik ventilasyonda olmayan hastalarda opioid uygulanmasına bağlı görülen solunum baskılanması ve PaCO₂ artışı sonucu vazodilatör cevaplar görülebilir.

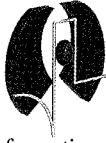
Süksinilkolin yüzeysel anestezi altında İKB'yi arttırır. İntravenöz lidokain veya nondepolarizan kas gevşeticilerin önce uygulanması ile ortadan kaldırılabilen bu etki; kas içiği aferent aktivitesinde artış ve boyun kasları fasikülasyonu sonucu juguler venlerde staz ve bunlara bağlı olarak SKA'nın artmasına bağlıdır. Nörolojik hasarlı hastalarda süksinilkolin İKB'ta değişiklik oluşturmaz (57,58).

KAYNAKLAR

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell MT. (2000) Principles of Neuronal Science. McGraw Hill, New York, pp 67-296.
2. Mack PF, Young WL (2000). Neurophysiology. In: Hemmings H, Hopkins P (eds) Foundation of Anesthesia. Harcourt Publishers Limited, St Louis, pp 201-211.
3. Vizi ES. (2000) Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in central nervous system. Pharmacol Rev 52: pp 63-90.
4. Akyol Ö, Ünal S (2003) Sinaps dışı ileti. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 13:197-203.
5. Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, et al (1989) Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. Life Sci 45: 1349-1356.



6. Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ (1996) Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med* 37:950-955.
7. Michenfelder JD, Milde J (1991) The relationship among canine brain temperature, metabolism and function during hypothermia. *Anesthesiology* 75:130-134.
8. Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H. (1998) Effects of mild and moderate hypothermia on cerebral metabolism and glutamate in an experimental head injury. *Acta Neurochir Suppl* 71:222-224.
9. Bernd W, Reinhard B, Gernot K, Harald F (2000) Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1215-1224.
10. Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hace W (2000) Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Neurosurg Focus* 8:1-4.
11. Bradley H, Franklin D, Johann C, Smith T (1995). pH-stat management reduces the cerebral metabolic rate for oxygen during profound hypothermia (17°C). *Anesthesiology* 82:938-991.
12. Black S., Michenfelder JD (1998). Cerebral blood flow and metabolism. In: Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD (eds) *Clinical Neuroanesthesia*. Churchill Livingstone, New York, pp 1-40.
13. White R P, Vallance P, Markus H S (2000) Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clinical Science* 99:555-560.
14. Dorrepaal CA, Steendijk P, Baan J, van Bel F (2001) Inhibition of nitric oxide synthesis following severe hypoxia-ischemia restores autoregulation of cerebral blood flow in newborn lambs. *Early Hum Dev* 60:159-170.
15. Faraci FM, Heistad DD (1998) Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 78:53-97.
16. Joshi S, Young WL, Duong DH, et al (2000) Intracarotid infusion of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NMMA, modestly decreases cerebral blood flow in human subjects. *Anesthesiology* 93:699-707.
17. DiGeronimo RJ, Gegg CA, Zuckerman SL (1998). Adenosine depletion alters postictal hypoxic cerebral vasodilation in the newborn pig. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274:1495-1501.
18. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2:161-192.
19. Beré J (2000) Pathophysiology of the cerebral circulation. *ESA Refresher Course Lectures Book* pp 41-45.
20. Panerai RB, Hudson V, Fan Let al (2002) Assessment of dynamic cerebral autoregulation based on spontaneous fluctuations in arterial blood pressure and intracranial pressure. *Physiol Meas* 23:59-72.
21. Thiel A, Zickmann B, Stertmann WA, Wyderka T, Hempelmann G (1995). Cerebrovascular carbon dioxide reactivity in carotid artery disease. Relation to intraoperative cerebral monitoring results in 100 carotid endarterectomies. *Anesthesiology* 82:655-661.
22. Luce JM, Huseby JS, Kirk W, Butler JA (1982) A startling resistor regulates cerebral venous outflow, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Appl Physiol* 53:1496-1503.
23. Shin HK, Hong KW (2004) Importance of calcitonin gene-related peptide, adenosine and reactive oxygen species in cerebral autoregulation under normal and diseased conditions. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 31:1-7.
24. Korosue K, Ishida K, Matsuoka H, et al (1988) Clinical, hemodynamic, and hemorrheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infarction. *J Neurosurg* 23: 148-153.
25. Vorstrup S, Andersen A, Juhler M, Brun B, Boysen G (1989). Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Stroke* 20: 884-889.
26. Hyodo A, Heros Rc, Tu Y-K, et al (1989) Acute effects of isovolemic hemodilution with crystalloids in a canine model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 20: 534-540.
27. Tu Y-K, Heros RC, Karacostas D, et al (1988) Isovolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Part 2: Effects on regional cerebral blood flow and size of infarction. *J Neurosurg* 69: 82-91.
28. Bouma GJ, Muizelaar JP (1992) Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 9 Suppl 1:S333-S348.
29. Astrup J, Rosenorn J, Cold GE, et al (1984) Minimum cerebral blood flow and metabolism during craniotomy. Effect of hiopental loading. *Acta Anesthesiol Scand* 28:478-481.
30. Modica PA, Tempelhoff R (1992) Intracranial pressure during induction of anesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can J Anesth* 39:236-241.
31. Artru AA, Shapira Y, Bowdle TA (1992) Electroencephalogram, cerebral metabolic and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesth* 4:99-109.
32. Chang KS, Lacy MO, Davis RF (1991) Propofol produces vasodilation by a calcium channel antagonist action. *Anesthesiology*; 75: A553
33. Pfenninger E, Dick W, Ahnefeld FW (1985) The influence of ketamine on both normal and raised intracranial pressure of artificially ventilated animals. *Eur J Anaesthesiol* 2: 297-302.
34. Albanèse J, Arnaud S, Rey M, et al (1997) Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 87:1328-1334.
35. Forster A, Juge O, Morel D (1982) Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 56:453-455.
36. Jamali S, Ravussin P, Archer D, et al (1996) The effects of bolus administration of opioids on cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial lesion. *Anesth Analg* 82:600-606.
37. Sheehan PB, Zornow MH, Scheller MS, Peterson BM (1992) The effects of fentanyl and sufentanil on intracranial pressure and cerebral blood flow in rabbits with an acute cryogenic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 4:261-267.
38. Albanese J, Durbec o, Vivian X, et al (1993) Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology* 79:493-497.
39. Hockwald GM, Magee J, Ferguson V (1985). Cerebrospinal fluid glucose: turnover and metabolism. *J Neurochem* 44:1832-1837.
40. Artru AA (1994) Cerebrospinal fluid. In: Cottrell JE, Smith DS (eds). *Anesthesia and Neurosurgery*. St. Louis, Mosby pp:93-116.
41. Melby JM, Miner LC, Reed DJ (1982) Effect of acetazolamide and furosemide on the production and composition of cerebrospinal fluid from the cat choroid plexus. *Can J Physiol Pharmacol* 60:405-409.
42. Artru AA, Powers KM (1997) Furosemide decreases cerebrospinal fluid formation during desflurane anesthesia in rabbits. *J Neurosurg Anesthesiol* 9:166-174.
43. Donato T, Shapira Y, Artru AA, Powers KM (1994) Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg* 78:58-63.
44. Lindvall-Axelsson M, Hedner P, Owman C (1989) Corticosteroid action on choroid plexus: reduction in Na⁺-K⁺-ATPase activity, choline transport capacity, and rate of CSF



- formation. *Exp Brain Res* 77:605-610.
45. Zornow MH, Prough DS (1995) Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horizons* 3:488-498.
46. Hatashita A, Hoff JT (1990) Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. *Stroke* 21: 582-588.
47. Artru AA (1984) Effects of halotane and fentanyl anesthesia on resistance to reabsorption of CSF. *J Neurosurg* 60:252-257.
48. Maktabi MA, El Bokl FF, Todd MM. Effect of halotane anesthesia on production of cerebrospinal fluid: possible role of vasopressin V1 receptors, abstracted. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1991;11:S268.
49. Artru AA (1989) Concentration-related changes in the rate of CSF formation and resistance to reabsorption of CSF during enflurane and isoflurane anesthesia in dogs receiving nitrous oxide. *J Neurosurg Anesthesiol* 1:256-262.
50. Artru AA (1993) Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol* 5:178-183.
51. Ivan NG, Joyce L, Wong HB (2004) Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and Cerebral Oxygenation. *Neurosurgery*. 54:593-598.
52. Sugeran HJ, DeMaria EJ, Felton 3rd WL, Nakatsuka M, Sismanis A (1997) Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 49: 507-511.
53. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al (1988) High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69:15-23.
54. Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM (1991) Propofol vs thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *J Neurosurg Anesthesiol* 3:85-95.
55. Papazian L, Albanese J, Thirion Y, et al (1993) Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 71:267-271.
56. Herrick IA, Gelb AW, Manninen PH et al (1991) Effects of fentanyl, sufentanil, and alfentanil on brain retractor pressure. *Anesth Analg* 72: 359-363.
57. Kovarik WD, Mayberg TS, Lam AM, Mathisen TL, Winn HR (1994) Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood flow velocity, or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. *Anesth Analg* 78:469-473.
58. Clancy M, Halford S, Walls R, Murphy M (2001) In patients with head injuries who undergo rapid sequence intubation using succinylcholine, does pretreatment with a competitive neuromuscular blocking agent improve outcome? A literature review *Emerg Med J* 18:373-375.